FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1966

THESE

N° 324

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

GANTIN Célestin

Né le 6 Avril 1930, à COVE (Dahomey)

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU NANISME CONGENITAL DE SILVER-RUSSEL

(A propos de deux observations)

Président : Monsieur JULIEN MARIE (Professeur

D. P. TAIB
8, Rue Casimir-Delavigne
PARIS-VI°
1966

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

-:-

Année 1966 N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

GANTIN Célestin

Né le 6 avril 1930 à COVE (Dahomey)

-:-

Présentée et soutenue publiquement
le

-:-

CONTRIBUTION A L'ETUDE DU

NANISME CONGENITAL DE SILVER-RUSSEL

(A propos de deux observations)

-:-

Président : Monsieur JULIEN MARIE (Professeur)

-:-

D. P. TAIB
8, rue Casimir Delavigne
PARIS
1966

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41534912_0022

PROFESSEURS HONORAIRES

MM ALAJOUANINE (T), AUBIN (A), BENARD (H), BINET (L), BULLIARD (H), CATHALA (J), CHABROL (E), CHAILLEY-BERT (P), DEBRE (R), FEY (B), GALLIARD(H), GAUDART d'ALLAINES (F. de), GENNES (L. de), HALPHEN (E), HAZARD (R), HEUYER (G), LAROCHE (G), LAVIER (G), LELONG (M), LEVY-SOLAL (E), LIAN (C), MARCHAL (G), MATHIEU (P), MONOD (R), MOREAU (R), MOULONGUET (P), PASTEUR VALLERY-RADOT (P), PETIT-DUTAILLIS (D), PIEDELIEVRE (R), QUENU (J), RENARD (G), RICHET (C), SENEQUE (J), STROHL (A), TANON(L), VERNE (J).

DOYEN ..... M BROUET (G)

1er assesseur ..... M BARGETON (D)
2ème assesseur ..... M GOSSET (J)

I - PROFESSEURS

1°- CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires

	MM
Anatomie	DELMAS (A)
Anatomie pathologique	DELARUE (J)
Anesthésiologie	BAUMANN (J)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J)
Biologie médicale	FAUVERT (R)
Biophysique médicale	BUGNARD (L) DOGNON (A) DJOURNO (A)
Cancérologie médicale et sociale	N...
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G)
Embryologie	TUCHMANN (H)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	N ...
Histologie	GIROUD (A)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J)
Médecine du Travail	DESOILLE (H)
Médecine légale	DEROBERT (L)

MM

Microbiologie (bactériologie et virologie) ..... FASQUELLE (R)
Parasitologie ..... BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale ..... LAURENCE (G) / KUSS (R)
Pathologie exotique ..... N ...
Pathologie expérimentale et comparée ..... MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale ..... LAROCHE (Cl.) / BRICAIRE (H)
Pathologie respiratoire ..... TURIAF (J)
Pathologie et thér. générales ..... N...
Pharmacologie ..... CHEYMOL (J) / LEVY (Mlle J)
Physiologie ..... BARGETON (D) / PARROT (J)
Physiologie et path. obstétricales ..... LEPAGE (F)
Radiologie médicale ..... DESGREZ (H)
Techn. chir. et Chirurgie exp. ..... CAUCHOIX (J)
Thérapeutique ..... CONTE (M)
Thérapeutique appliquée ..... LAMOTTE (M)

b) Professeurs à titre personnel

Anatomie anthropologique ..... OLIVIER (G)
Anatomie pathologique ..... NEZELOFF (Ch)
Bactériologie ..... BARBIER (P)
Biochimie médicale ..... DESGREZ (P) / DREYFUS (J.Cl.) / POLONOVSKI (J)
Biologie médicale ..... BOURLIERE (F)
Histologie ..... COUJARD (R)
Pathologie expérimentale ..... LOEPER (J)
Physiologie ..... DEJOURS (P) / SCHERRER (J)
Physique médicale ..... KELLERSHOHN (L) / GOUGEROT (L)
Radiologie médicale ..... FISCHGOLD (H)

2°- CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires

MM

Clinique carcinologique chirurgicale ..... REDON (H)
Clinique cardiologique ..... Broussais ..... SOULIE (P) / Boucicaut ..... LENEGRE (J)

		MM
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB(J.L.)
	Cochin	LEGER (L)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J)
	Pitié	N...
	Saint-Antoine	GOSSET (J)
	Salpêtrière	SICARD (A)
	Tenon	OLIVIER (Cl)
Clin. de chir. infant. et orth.		FEVRE (M)
Clin. chir. orth. et traumat.		MERLE d'AUBIGNE (R)
Clin. de chir. cardio-vasculaire		DUBOST (Ch)
Clin. de chir. pleuro-pulmonaire		MATHEY (J)
Clin. dermatologique		DUPERRAT (F)
Clin. endocrinologique		DECOURT (J)
Clin. de génétique médicale		LAMY (M)
Clinique gynécologique		HUGUIER (J)
Clin. des maladies cut. et syphil.		DEGOS (R)
Clin. des maladies des enfants		TURPIN (R)
Clin. des maladies infectieuses		MOLLARET (P)
Clin. des maladies ment. et de l'encéph.		DELAY (J)
Clin. des maladies métaboliques		HAMBURGER (J)
Clinique des maladies du sang		BERNARD (J)
Clinique des mal. du système nerveux		CASTAIGNE (P)
Cliniques médicales	Bicêtre	DEPARIS (M)
	Broussais	MILLIEZ (P)
	Cochin	BROUET (G)
	Hôtel-Dieu	BARIETY (M)
	Lariboisière	SEZE (S. de)
	Pitié	DREYFUS (G)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R)
	Saint-Antoine	BOUDIN (G)
Clin. d'hyrologie et de climatologie		DEBRAY (Ch)
Clin. méd. infant. et pédiatrie soc.		MARIE (J)
Clinique médicale propédeutique		JUSTIN-BESANÇON(L)
Clin. méd.-soc. du diabète sucré et des maladie de la nutrition		DEROT (M)
Clinique de neuro-chirurgie		DAVID (M)
Clinique neurologique		GARCIN (R)
Cliniques obstétricales	Baudelocque	LACOMME (M)
	Saint-Antoine	MERGER (R)
Clin. obst. et gynécologique		VARANGOT (J)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)		OFFRET (G)
Clinique ophtalmologique (Cochin)		N...

	MM
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBRY (M)
Clinique de pédiatrie et de puéricul.	THIEFFRY (S)
Clinique de pneumo-phtisiologie	BERNARD (E)
Clin. de neuro-psychiatrie infantile	MICHAUX (L)
Clin. de rhumatologie méd. et soc.	COSTE (F)
Clinique stomatologique	DECHAUME (M)
Clin. thérapeutique chirurgicale	ROUX (M)
Clinique thérapeutique médicale	LEMAIRE (A)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M)
Clinique urologique	ABOULKER (P) COUVELAIRE (R)
Clin. chirur. orth. et traumatologique	PADOVANI (P)
Hygiène et clinique de la première enfance	LAPLANE (R)
Séméiologie médicale — A. Chantin	DOMART (A)
Séméiologie médicale — Pitié	RAMBERT (P)
Séméiologie médicale — Rothschild	WOLFROMM (R)
Séméiologie et clinique chirurgicales	POILLEUX (F)
Séméiologie traumatique et orthopédique	JUDET (R)

b) Professeurs à titre personnel

Hématologie	ANDRE (R) BOUSSER (J)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A)
Maladies infectieuses	BASTIN (R)
Médecine	AZERAD (E) BOUR (H) GROSSIORD (A) LAMBLING (A) PEQUIGNOT (H) PERRAULT (M) SIGUIER (F) WORMS (R)
Neurologie	LHERMITTE (F)
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P)
Oto-rhino-laryngologie	MADURO (R)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B) MEYER (A)
Rhumatologie	DELBARRE (F)

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM
Anatomie	CABROL (C)
Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch)

MM

Anesthésiologie	VOURC'H (G)
Bactériologie	CHRISTOL (D)
Biochimie médicale	CARTIER (P) GONNARD (P)
Biologie médicale	HARTMANN (L)
Physique médicale	GREMY (F) ROUCAYROL (J.C.)

III - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY (P) Pr. s.ch.
Pathologie chirurgicale	RULLER (J) Pr. s. ch.

Secrétaire général de la Faculté	M LENA (J)
Conseillers administratifs	Mlle CHAINTREUIL(G) M FAYE (R)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M le Docteur HAHN (A)
Conservateurs — Mlles	DUMAITRE (P) LE NOIR (G) QUIEVREUX (E)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J), FORGET (F) Mlles DUROZOY(M.F.), LAURENT (H) Dr SCHILLER (J)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, L'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation, ni improbation.

A la mémoire de mon Père

A ma Mère

En témoignage de ma
reconnaissance
infinie

A ma Femme

En témoignage de mon amour

A notre Fille

Anne-Marie, Véronique

A mes Frères et Soeur

En témoignage de ma profonde affection

A mes Beaux-Parents

A mes Beaux-Frères

A tous mes Amis

A Monsieur le Professeur JULIEN MARIE

Professeur de la Chaire de Clinique
Médicale Infantile et de Pédiatrie
Sociale à la Faculté de Médecine
de Paris
Commandeur de la Légion d'Honneur

Qui m'a accueilli dans son
Service pour l'enseigne-
ment de la Pédiatrie et
a bien voulu me faire
l'honneur d'accepter la
présidence de ma thèse

En témoignage de ma profonde
reconnaissance

A tous les membres du Jury

Hommage respectueux

A Monsieur le Professeur Agrégé André HENNEQUET

Qui m'a confié ce travail
et prodigué ses conseils

Qu'il soit assuré de ma
sincère gratitude

A tous mes Maîtres

A tous mes compagnons d'Etudes

Aux Laboratoires Bouillet

Qui m'ont aimablement fourni
une documentation précieuse

Qu'ils soient sincèrement
remerciés

CONTRIBUTION A L'ETUDE DU NANISME CONGENITAL DE SILVER-RUSSEL

(A propos de deux observations)

-:-:-:-

P L A N

INTRODUCTION

1) Généralités
2) Nos deux observations
3) Commentaires
4) Diagnostic différentiel
5) Etiologie
6) Pronostic
7) Traitement

CONCLUSIONS

-:-

INTRODUCTION

-:-

Dans le cadre des nanismes congénitaux sur lesquels l'attention peut être attirée dès la naissance, SILVER a décrit en 1953, à propos de deux observations, un type particulier de nanisme sous le titre de "Syndrome d'hémi-hypertrophie congénitale, brièveté de la taille et élévation des gonadotrophines urinaires". C'est le syndrome de Silver.

Un an plus tard, en 1954, un autre auteur, RUSSELL, rapporta cinq cas d'un syndrome très voisin, caractérisé par un "nanisme intra-utérin reconnaissable à la naissance avec dysostose cranio-faciale, bras courts et disproportionnés et autres anomalies". C'est le syndrome de Russell.

Il semble bien, après revue de la littérature, que ces deux auteurs aient été les premiers à signaler, chacun pour sa part, les associations symptomatologiques précédentes, isolant ainsi un type de nanisme particulier, du reste peu fréquent.

Le cadre nosologique de cette variété de nanisme congénital reste cependant encore très mal délimité, ainsi que le remarque justement ROSSIER qui, en 1962, en a rapporté deux observations et récemment, en 1964, avec JOB, une troisième à la suite de la revue des deux premières. Mais en dépit de cet-

te imprécision d'ordre nosologique et compte tenu des analogies entre les descriptions princeps de SILVER et de RUSSELL, ROSSIER pense, comme BLACK, puisqu'aucun symptôme n'est constant, qu'il s'agit d'un seul et même syndrome malformatif, et en rapportant ses propres cas, il a proposé de ranger sous le seul vocable de "Syndrome de Silver-Russell" le nanisme qui nous intéresse ici.

Nous souscrivons pleinement à cette vue, bien qu'il apparaisse que SILVER, dans une certaine mesure, soit moins uniciste et ait marqué certaines distances vis-à-vis des cas rapportés par RUSSELL ; en effet, dans une récente revue de la littérature où il rapporte, en 1964, sous le titre d'"Asymétrie, petite taille et variations du développement sexuel", 29 cas de formes complètes ou partielles de son syndrome - cas décrits par lui-même et par d'autres auteurs - il ne fait entrer que deux cas sur les cinq de RUSSELL. Il estime en outre qu'un des autres auteurs (*) a rapporté un cas relevant plutôt du syndrome de Russell.

Quoiqu'il en soit de ces préoccupations de dénomination ou de parrainage, il semble bien acquis à l'heure actuelle qu'il existe une variété de nanisme dysharmonieux associé à des dysmorphies dit nanisme "intra-utérin" (entendons congénital ou à point de départ intra-utérin) pouvant être constaté dès la naissance et comportant tout ou partie des signes suivants :

- Nanisme avec faible poids de naissance à terme,
- Dysmorphie cranio-faciale et mandibulaire:

(*) Observation n°13 de la série des 29 cas publiés par SILVER en 1964.Elle concerne un cas rapporté par BLACK.

gros crâne, micro-rétrognathisme et figure triangulaire,
- Asymétrie corporelle, totale ou partielle,
- Maturation osseuse retardée,
- Développement mental normal,
et inconstamment :
- des anomalies des extrémités : doigts et orteils ...
- des anomalies du développement sexuel,
- des taches café au lait,
- des anomalies endocriniennes.

Au surplus, ajoutons que dans l'état actuel de nos connaissances il s'agit, comme nous aurons l'occasion de le voir en détail, d'un syndrome purement clinique, d'étiologie encore inconnue, sans critères biologiques précis et constants pouvant aider à le codifier.

Aussi comprendrons-nous par Syndrome de Silver-Russell tout syndrome s'identifiant au tableau clinique que nous venons de retracer schématiquement ; nous rapportons deux nouveaux cas de ce syndrome, observés en moins d'un an dans un même service parisien.

-:-

GENERALITES

-:-

Avant d'aborder nos deux observations proprement dites, il n'est sans doute pas superflu de rappeler quelques généralités permettant de mieux situer le syndrome de Silver-Russell.

En premier lieu, il s'agit d'un syndrome peu fréquent. Bien qu'il paraisse imprudent d'avancer des chiffres en raison même du cadre nosologique non encore complètement stable et compte tenu :

- de la récente revue de 29 cas appartenant à SILVER et d'autres auteurs,
- des 3 cas sur 5 de RUSSELL et que SILVER a passés sous silence dans cette revue,
- d'un cas de WARKANY et collaborateurs,
- des 3 cas de ROSSIER et JOB,
- de 2 cas de REISTER et SCHERZ,
- d'un cas de GIUNTINI et CABRAS,
- de 4 nouveaux cas relevés dans une thèse récente de SIZONENKO,
- de nos 2 cas,
- et enfin des cas frontières,

il semble qu'on puisse estimer, avec une certaine approximation, la totalité des cas colligés dans la littérature à environ une quarantaine ou cinquantaine d'observations. Il est certain, répétons-le, que ceci ne reste qu'une estimation et n'a de valeur que comme telle. Il est aussi bien entendu que les asymétries corporelles simples sans nanisme et décrites sous le nom d'"Hémihypertrophie" sont à écarter ici.

En second lieu, il n'est sans doute pas inutile de revenir sur un problème de classification pour dire que le syndrome de Silver-Russell réalise un nanisme morphologiquement dysharmonieux mais aussi dysmorphique et apparent chez le nouveau-né.

. Il est dysharmonieux en ce sens que non seulement la taille(comme dans les cas harmonieux) mais aussi le poids et les autres mensurations segmentaires s'écartent de la normale.

. Il est dysmorphique parce qu'il implique la coexistence de malformations qui, par leur groupement, orientent le diagnostic.

. Il est apparent chez le nouveau-né. Ce dernier caractère soulève le problème de la différenciation du syndrome de Silver-Russel d'avec d'autres nanismes, eux aussi dysharmonieux, dysmorphiques et apparents à la naissance. En nous basant sur une classification de P. ROYER, nous pouvons citer dans le cadre ainsi défini :

1) Certains nanismes d'origine squelettique, en particulier l'achondroplasie et la maladie des épiphyses ponctuées où l'analyse morphologique et la radiographie du squelette permettent en général une identification aisée.

2) Quelques types de nanisme dysmorphique comme le syndrome de Cornélia de Lange ou Typus degenerativus amstelodamensis où la taille à la naissance à terme est de 40 à 45 cm et où la débilité mentale est constante, l'arthrogrypose multiple, le nanisme avec dystrophie cranio-carpo-tarsale de Freeman-Sheldon et le nanisme diastrophique.

3) et le nanisme micromélique post-radiothérapique.

Signalons que le très exceptionnel nanisme essentiel ne rentre pas dans ce cadre car il ne comporte pas de dysmorphies ; il s'agit d'un individu en miniature, de très petite taille à la naissance 30 à 35 cm. P. ROYER , en 1961, signalait n'en avoir observé qu'un cas certain qui, à l'âge de 4 ans mesurait 50 cm et pesait 3,200 kg.

Toujours et à propos de ce terme "essentiel", signalons en outre que doivent être également écartés les retards "essentiels" au sens où l'entendent CANLORBE et BORNICHE. Pour ces auteurs, ces retards staturaux dits essentiels seraient relativement fréquents. La "petite taille" en serait le seul symptôme chez un enfant parfaitement harmonieux dont la taille a été normale à la naissance, témoignant d'une croissance intra-utérine satisfaisante. L'écart de taille dans ces cas s'acquiert au cours des 2 ou 3 premières années de la vie et se conserve ensuite identique, sans s'exagérer ni se réduire, même après retour à la normale de la vitesse de croissance.

Enfin, il faut de même écarter les "débiles à terme", bien décrits par WARKANY et ROSSIER et qui se singularisent par le caractère harmonieux de leur nanisme et le fait que certains d'entre eux rattrapent les normes de développement à partir de la 3ème année.

En dernier lieu rappelons qu'au point de vue statural, les variations physiologiques de la taille s'étendent de + 7 p. cent à - 7 p. cent de part et d'autre de ce qui est considéré comme étant la moyenne des individus de même âge, de même sexe et de même race. En conséquence le sujet dont la taille se situe à l'intérieur de cette zone est considéré comme étant de taille moyenne, grande ou petite,

mais dans les limites de ses contemporains.

En revanche et par définition, on parle de nanisme dans les cas où la déviation staturale, évaluée en pourcentage par rapport à l'âge est égale ou supérieure à -15 p.cent.

On conçoit dès lors qu'il puisse exister des sujets ayant une déviation staturale comprise justement entre - 7 p.cent et - 15 p.cent. A ce propos on parle de retard statural. Autrement dit, lorsqu'un retard statural atteint la valeur 15 p.cent ou la dépasse, il est qualifié de nanisme.

Une autre manière de définir le nanisme est de réserver ce terme aux cas où le déficit statural atteint, ou dépasse 3 fois la déviation standard (ou écart-type) par rapport à la moyenne des tailles pour l'âge.

En ce qui concerne le poids (qu'on compare aux chiffres normaux pour la taille, d'où son expression en pourcentage par rapport à la taille) les variations physiologiques sont comprises entre + 20 p.cent et - 15 p.cent. Selon CANLORBE, SCHOLLER et BORNICHE les enfants d'après la taille et le poids peuvent être classés de la façon suivante :

TAILLE

- 7 %	très petit
- 3 %	petit
0 %	moyen
+ 3 %	grand
+ 7 %	très grand

POIDS

-15 %	maigre
- 8 %	faible
0 %	moyen
+ 8 %	élevé
+20 %	obèse

En règle générale il faut être prudent avant de parler de nanisme chez l'enfant car le retard de croissance peut n'être que passager ; ce n'est que lorsqu'il persiste ou s'exagère avec l'âge et atteint ou dépasse 15 p.cent que l'on peut considérer le sujet comme un nain. De plus il faut garder présent à l'esprit que la croissance est un phénomène dynamique, chaque enfant possédant une vitesse de croissance qui lui est propre et dont ne peuvent rendre compte de simples mesures statiques.

Par ailleurs l'âge osseux est important à considérer. Il est admis unanimement que l'âge physiologique d'un enfant correspond à sa maturation osseuse et non à son âge chronologique. En conséquence la taille d'un enfant n'a de signification que confrontée avec son âge osseux.

Pour terminer ces quelques généralités, rappelons qu'en matière de croissance normale, la période qui s'étend de la vie intra-utérine à l'âge de 3 ans est essentiellement caractérisée par une vitesse de croissance rapide. L'évolution de la taille pendant cette période illustre bien ce phénomène. C'est ainsi qu'au 2e trimestre de la gestation la taille atteint 70 p.cent de ce qu'elle sera à la naissance soit un développement de 35 cm en 6 mois ; cette progression se ralentit dans les 3 derniers mois de la vie foetale pour atteindre à la naissance 50 cm (variation de 49 à 52 cm); l'accroissement statural est dès lors de 20 à 22 cm dans la première année, de 12 cm au cours de la 2e année et à 4 ans l'enfant dépasse le mètre et double sa taille de naissance.

Le poids connaît une évolution semblable et chez le foetus, la croissance pondérale a lieu essentiellement au cours du 3e trimes-

tre de la vie intra-utérine ainsi que le montre le tableau suivant :

	FOETUS				Nouveau-né à terme
	5 mois	6 mois	7 mois	8 mois	
Poids	400 g	850 g	1400 g	2100 g	3300 g
Taille		35 cm		43 à 46cm	50 cm

A la suite de cette période de croissance que nous venons de considérer, signalons seulement, avant d'aborder nos deux observations, qu'il existe deux autres périodes de croissance, chacune avec sa caractéristique propre, mais que nous ne détaillerons pas ici. Cependant ces données doivent entrer en ligne de compte dans les essais de prévision de la taille définitive.

-:-

OBSERVATIONS

-:-

Observation n° 1

Béatrice D... est née prématurément le 23.1.64 après une gestation de 8 mois ½.

La grossesse a été normale sans HTA, ni albuminurie. Aucune prise de médicaments par la mère n'est à signaler. Celle-ci a eu quelques vertiges légers mais cela est habituel chez elle, même en dehors de toute gestation.

L'accouchement, prématuré, s'est fait par le siège avec dilatation très rapide, expulsion assez longue et difficulté de passage de la tête dernière. Le premier cri s'est fait attendre environ 5 minutes malgré l'oxygène.

Poids de naissance : 1,950 kg. Il n'a pas été fait mention de la taille. Alimentation au sein. Au bout d'une semaine, l'enfant sort de la clinique d'accouchement après avoir repris son poids de naissance (la chute de poids n'a pas été précisée mais elle semble peu importante).

C'est alors que, à partir de la 2e semaine de vie, une réduction progressive de l'appétit est apparue, suivie peu de temps après de diarrhée et vomissements avec déshydratation et perte de poids. Au 16e jour de la vie, l'enfant pesait 1,700 kg. Dès lors, l'allaitement artificiel est substitué à l'allaitement maternel avec adjonction

d'aliments pectiques. Mais tout ceci ne devait pas suffire à juguler les ennuis digestifs d'où la nécessité d'une première hospitalisation à l'Hôpital Principal de Dakar le 1er mars 1964 où l'enfant âgée de presque 5 semaines a été adressée pour :

1) Une hypertrophie ayant fait suite à une débilité congénitale notable.

Poids de naissance	1,950 kg
" à 15 j	1,700 "
" à un mois	2,420 "

2) Des troubles digestifs avec vomissements intermittents et selles diarrhéiques.

3) Une morphologie cranio-faciale assez particulière.

Au cours de ce séjour hospitalier qui a duré un mois, l'enfant a recouvré son appétit, le transit gastro-intestinal est redevenu normal et un gain pondéral de 650 g est noté. Les examens clinique et paracliniques n'ont permis de retenir qu'une hypotrophie avec un gros crâne relatif : PC = 37 cm (la normale à 2 mois étant 37,7 cm $\pm$ 1,0)(*)

Le 28 mars 64 à sa sortie de l'hôpital de Dakar, le poids était de 3 kg pour 9 semaines d'âge. A partir de ce moment une anorexie relative malgré une alimentation correcte s'est progressivement installée, rendant la courbe pondérale très irrégulière : 50 à 100 g gagnés un jour et perdus le lendemain. Le 9 avril 64 soit à l'âge de 2 mois ½ les parents décident de rentrer en France avec leur enfant et c'est dans ces conditions qu'elle sera admise à l'hôpital des Enfants Malades à Paris dans le service de notre maître le Professeur Julien MARIE :

(*) Chiffres fournis par le C.E.C.D.E. Paris.

- une première fois le 9.4.64 pour un séjour de 5 mois ½
- et une deuxième fois le 11.3.65 pour trois semaines.

lère HOSPITALISATION

Au point de vue des antécédents, Béatrice D... est une 2e enfant d'une fratrie de 2 et dont les parents (père 35 ans, mère 34 ans) sont bien portants. Pas de consanguinité. Elle a un frère aîné, 2 ans ½ qui est bien portant en dehors d'un asthme. La mère a fait un avortement spontané de 2 mois avant sa lère grossesse. Parmi les ascendants et les collatéraux de l'enfant, rien de spécial à mentionner.

L'examen clinique de l'enfant dans le service le 10.4.64 lors de la lère hospitalisation aux Enfants-Malades montre qu'il s'agit d'une enfant de 2 mois ½ dont les mensurations à cet âge sont :

Poids	3 kg
Taille	48,5 cm
Périmètre cranien	39,0 cm
Périmètre thoracique	31,5 cm

et qui présente :
un faciès un peu hypoplasique,
un crâne de morphologie régulière normale mais de volume relativement important, (PC = 39 cm) sans qu'on puisse cependant parler d'hydrocéphalie évidente ; pas de désunion des sutures mais une fontanelle de 4 cm sur 3,
un tein carotinémique,
un bon état d'hydratation et un pannicule adipeux normal.

L'examen viscéral complet (coeur, poumons, organes abdominaux et système nerveux) est normal. De plus l'enfant sourit et semble reconnaître le visage maternel.

Au terme de ce premier examen, l'impression qui se dégage est celle d'une hypotrophie simple, modérée sans retard psychique évident. Mais cette impression, qui n'était que partiellement satisfaisante, méritait d'être confirmée. C'est ainsi que le 15 avril 64 un examen neuropsychique complet pratiqué débouchait sur le compte-rendu que voici :

"L'enfant est capable de fixer le visage de l'examinateur ; elle a une poursuite oculaire encore incomplète et un début de sourire. Elle tient sa tête en position inactive : la tête s'effondre en arrière quand on tire l'enfant en position assise mais elle la contrôle mieux quand on la maintient assise. Elle réagit aux stimulations auditives par un mouvement des paupières. On note une hypotonie des muscles de la nuque. Le tonus est sensiblement normal dans les autres territoires et symétrique. Les réflexes primaires sont présents, les réflexes ostéo-tendineux normaux. Le développement psychique est de 6 à 8 semaines, compte tenu de la prématurité.

En conclusion : cette enfant paraît normale".

Telle était la réponse du neuro-psychiatre consulté (Dr. CASTETZ).

Après cet avis rassurant, l'enfant restait hypotrophique et son élevage s'avérait difficile. Le retard staturo-pondéral se maintenait et tendait même semble-t-il à s'aggraver. Le problème diagnostique marquait le pas.

C'est alors que divers examens complémentaires visant à rechercher la nature de cette hypotrophie furent pratiqués lors de ce premier séjour, notamment :

- Une exploration rénale dont le résultat a été normal et qui a comporté essentiellement :
. une épreuve de dilution-concentration urinaire
. une mesure des pH urinaires
. un examen du culot de centrifugation
. un microdosage de l'urée sanguine à 0,30°/oo
. des ionogrammes sanguins et urinaires
. et une U.I.V.

Cette exploration rénale a été par la suite complétée par une chromatographie des acides aminés urinaires qui, elle aussi, a été normale.

- Des radiographies du squelette le 14 avril 64 qui ont permis de conclure que : "Le développement du squelette est normal ; mais la maturation osseuse est retardée puisqu'il n'existe que les points fémoral inférieur,calcanéen et astragalien".
Donc, âge osseux de 1 mois ½ pour 2 mois 3 semaines d'âge chronologique.
Par ailleurs la selle turcique n'offrait aucune particularité radiologique notable.

- L'examen du F.O. est normal montrant des papilles à bords nets sans dilatation veineuse, ni hémorragie.

- De même, un E.E.G. a montré un tracé normal sans asymétrie ni anomalie paroxystique.

- L'E.C.G. est normal.

- Un séro-diagnostic de la toxoplasmose a été pratiqué avec :
. recherche des anticorps toxoplasmiques par le test de lyse (Réaction de Sabin et Feldman modifiée)
. et contrôle de leur titre par la déviation du complément.

Le résultat (le 17.4.64) était faiblement positif (titre 1/20).

- Un dosage sérique phospho-calcique a donné comme résultats :

Ca 103 mg°/oo
P 52 mg°/oo
Phosphatases alcalines : 27 U King et Amstrong

- Des hémogrammes nombreux et répétés tout au long de l'hospitalisation n'ont décelé aucune anomalie digne d'intérêt.

Pour compléter les investigations précédentes, toutes normales,

- Une exploration de la sphère digestive a été faite où :
. un transit gastro-intestinal s'est révélé normal
. un lavement baryté (éliminant un megacolon) a montré :
- un coecum haut situé dans l'hypochondre droit avec boucle colique droite
- et une absence d'altérations pariétales visibles
. un examen coprologique fonctionnel a été normal ;

- Et enfin un test de la sueur pratiqué a été normal (23 mEq de Cl ou Na).

Ainsi apparaissait-il - au fur et à mesure que les résultats des divers examens complémentaires étaient connus et se révélaient normaux - que l'enfant Béatrice D... gardait tout le secret de son hypotrophie. Bien plus, et comme pour retarder le diagnostic, des épisodes infectieux lors de cette première hospitalisation sont venus se greffer sur cette hypotrophie avec le risque que l'on sait, soit de la maintenir stationnaire, soit de l'accentuer. Ces épisodes infectieux

se sont surtout traduits par des otites suppurées, récidivantes avec de multiples paracentèses. Ces otites ont duré les 3 premiers mois de l'hospitalisation soit de la mi-avril à la mi-juillet. D'abord uni puis bilatérales, elles se sont compliquées d'antrite bilatérale ayant nécessité pour finir une double antrotomie dont les suites ont été favorables.

Signalons en passant qu'une électrophorèse des protides sanguins pratiquée, visant à rechercher par sa perturbation une étiologie éventuelle à ces infections répétées a été trouvée normale.

L'enfant était alors âgée de 5 mois 3 semaines (à la mi-juillet) et cela faisait un peu plus d'un trimestre qu'elle était hospitalisée aux'Enfants-Malades".A ce moment deux ordres de faits furent observés, d'une part à la suite des examens cliniques successifs et comparatifs pratiqués depuis l'hospitalisation et d'autre part en dépit des otorrhées répétées qui avaient un peu dominé la scène et dont l'enfant venait de guérir.

a) En premier lieu certaines dysmorphies discrètes au début et passées inaperçues se sont précisées dans les 3 premiers mois de l'hospitalisation. Elles n'avaient pas, en effet, été signalées jusque là. Il s'agissait notamment :

- d'un faciès vaguement triangulaire avec un menton petit et des commissures labiales tombantes réalisant la bouche en V renversé ou en accent circonflexe,
- des oreilles mal ourlées
- et de la brièveté du 5e doigt observée aux 2 mains.

b) En second lieu, des constatations déjà

faites chez cette enfant s'étaient précisées et confirmées.

Ainsi en était-il du retard staturo-pondéral dont nous reproduisons ci-dessous les mensurations ainsi que celles des périmètres céphalique et thoracique avec, pour la taille et le poids, l'évaluation respective selon l'abaque de Scholler des déviations Taille/Age et Poids/Taille.

Il apparaissait donc évident que le développement staturo-pondéral s'effectuait selon un rythme régulier, mais lent et trop faible pour permettre un "rattrapage" du retard de croissance observé dès la naissance. La courbe de croissance présentait un profil quasi-horizontal, parallèle à la normale mais décalé, avec un retard statural de plus de 15 p.cent : le nanisme était donc certain.

Quant au développement psycho-moteur, si l'enfant, à l'examen, paraissait souriante, éveillée, en revanche elle tenait mal sa tête en position assise.

La fontanelle antérieure admettait à cet âge (5 mois ½) 3 travers de doigt. Cependant ni craniotabès, ni chapelet costal n'étaient perçus.

Par ailleurs, foie et rate sont normaux, le tonus normal, le pannicule adipeux satisfaisant, les plis palmaires normaux, la cavité buccale propre avec une voûte palatine normale.

Les difficultés d'alimentation apparues dès les premières semaines de la vie restaient toujours aussi grandes :
- d'une part, l'anorexie en était une cause non négligeable et si elle ne semblait ni totale, ni sélective, elle persistait, relative (besoins en fonction du poids et de la

Age	Taille	Déviation Taille/Age évaluée selon l'abaque de Scholler	Poids	Déviation Poids/Taille selon abaque de Scholler	PC	PT
A la naissance après 8 mois ½ de gestation	?		1,950kg		?	?
A l'entrée dans le service à l'âge de 2 mois ½	48,5 cm	- 18 %	3 kg	- 11 %	39cm	31,5cm
6 mois	55 cm	- 15,5 %	3,9kg	- 23 %	41cm	34 cm

taille), que l'on force l'enfant à manger ou non ;
- d'autre part le gain pondéral minime ou insignifiant malgré un régime hypercalorique (166 calories/kg/24 h à 6 mois) en était à la fois une conséquence et une illustration patente.

Somme toute, le tableau clinique que présentait la petite Béatrice D... à l'âge de 5 mois ½ - 6 mois pouvait se résumer comme suit(si nous considérons comme un épiphénomène les épisodes infectieux précédemment signalés) :

. une morphologie cranio-faciale particulière,
. des anomalies malformatives mineures intéressant les oreilles et les 5e doigts des 2 mains,
. un rythme de croissance lent mais régulier et quantitativement trop faible avec au départ :
- une naissance prématurée mais assez près du terme : 8 mois ½ ,
- un petit poids de naissance
- ainsi qu'une petite taille.
. un développement psycho-moteur sensiblement normal,
. des difficultés alimentaires dominées par une anorexie relative avec échec des régimes hypercaloriques ,
. toutes enquêtes en vue de cerner une étiologie (aucune tare viscérale, aucune maladie métabolique, ou osseuse ou nerveuse ou endocrinienne) négatives,
. et un élément familial possible du côté de la mère qui est de très petite taille (et qui semble-t-il aurait eu le même aspect au même âge ??).

Tel quel,ce tableau, pendant les 6 à 7 semaines qui suivirent et qui conduisirent à

la fin du 1er séjour hospitalier, ne devait plus s'enrichir d'éléments nouveaux importants susceptibles de le modifier profondément. Mentionnons seulement pour le compléter :

1) un âge osseux inférieur à 2 mois pour 6 mois d'âge chronologique et la brièveté de la 2e phalange du 5e doigt objectivés par les radiographies du squelette et surtout du poignet G ;

2) la confirmation chromatinienne de l'enfant dans son sexe féminin par 28 p.cent de masse de chromatine au frottis buccal.

C'est donc au terme de ce premier bilan que l'enfant est sortie du service le 20 septembre 64, après un séjour d'environ 5 mois ½ soit à l'âge de 8 mois, avec un poids de 4,300 kg, une taille de 57 cm et l'opinion diagnostique d'une hypotrophie constitutionnelle héréditaire reproduisant peut-être l'allure d'un ascendant inconnu des parents.

2e HOSPITALISATION

Béatrice D... devait être revue 6 mois plus tard, soit le 11 mars 65 où elle fut de nouveau admise dans le service, avec le tableau de performances ci-dessous pour un âge chronologique alors de 13 mois ½ (performances comparées aux données déjà acquises au cours du 1er séjour hospitalier).

Tels étaient les chiffres obtenus au début de la 2e hospitalisation de notre petite malade dont le second séjour fut seulement de 3 semaines, juste le temps d'investigations nouvelles et complémentaires.

L'interrogatoire de la mère devait révéler, pour l'intervalle de 6 mois entre les 2 hospitalisations :
- un appétit devenu régulier et relativement bon chez son enfant
- des selles normales
- pas de troubles digestifs
et cependant
- un gain pondéral faible (1 kg en 6 mois) malgré un régime correct, équilibré et hypercalorique ;
par ailleurs
- une ébauche de langage
- et l'éruption des 2 premières dents.

A l'examen clinique, l'aspect de l'enfant frappait alors par :
- sa gracilité
- son hypotrophie flagrante avec surtout un visage dont l'étroitesse était évidente malgré la petite taille.
- un massif facial extrêmement étroit par rapport au crâne où l'on palpait une large fontanelle.

Dans l'ensemble, l'enfant était globalement petite avec des dysmorphies mineures. C'est ainsi que, dans le détail, on pouvait noter :

1) Au niveau de la face, vaguement triangulaire,
. un petit maxillaire inférieur et un rétrognathisme
. des commissures labiales inclinées vers le bas, réalisant la bouche en V renversé ou en accent circonflexe
. une ébauche bilatérale d'épicanthus

Dates		Age	Taille	Dév. Taille/Age selon abaque Scholler	Poids	Dév. Poids/Taille selon abaque Scholler	PC	PT	PA	$\frac{I}{S}$
23.1.64		Naissance Accoucht. à 8 m ½			1,950 kg					
9.4.64	1ère hospital	2 mois ½	48,5cm	- 18 %	3 kg	- 11 %	39cm	31,5		
25.7.64		6 mois	55 cm	- 15,5 %	3,900 kg	- 23 %	41cm	34cm		
20.9.64		8 mois	57 cm	- 16,5 %	4,300 kg	- 20 %	41,5			
11.3.65	2e hospt.	13 mois ½	62 cm	- 17 %	5,300 kg	- 22,5 %	44cm	37cm	35cm	$\frac{25}{37}$ = 0,6
3.4.65		14 mois ½								
17.11.65	(*)	22 mois	70 cm	- 15 %	6,200 kg	- 17,5 %				

(*) Renseignements fournis par la mère.

. et l'absence des lobules des oreilles ;

2) Au niveau des 2 mains, le 5e doigt crochu bilatéral, incurvé en dedans ;

3) Au niveau des membres ainsi que de tout le corps entier, un examen clinique axial normal, sans aucune asymétrie subjective ou objective ;

4) Enfin une station assise encore imparfaite, instable et passive, sans la moindre tendance personnelle de l'enfant à s'y mettre toute seule.

Quant au développement psychique et mental, il était normal de même que le reste de l'examen somatique.

Le diagnostic à ce stade ne faisait plus de doute, du moins la présomption qu'on avait eue quelque temps après la 1ère hospitalisation qu'il pouvait s'agir d'un syndrome de nanisme intra-utérin semblait se confirmer.

Des examens paracliniques furent également pratiqués au cours de cette 2e hospitalisation. Parmi eux, mentionnons :

1) de nouvelles radiographies du squelette ayant montré :
- une morphologie normale dans l'ensemble à l'exception d'une brachymésophalangie des 5e doigts et d'une non visibilité des phalanges moyennes des 5e orteils,
- un âge osseux de 3 mois pour 13 mois ½ d'âge chronologique, ce qui met l'accent sur le retard considérable de la maturation osseuse ainsi qu'on peut le voir en groupant sur un même tableau les évaluations successives de l'âge osseux chez cette enfant.

Dates	Age chronologique	Age osseux	Age statural
14.4.64	2 mois 3/4	1 mois ½	Nouveau-né normal à terme
25.7.64	6 mois	<2 mois	2 mois
11.3.65	13 m.½	3 mois	4 mois ½

2) un âge dentaire de 10 mois à l'examen stomatologique ;

3) une exploration haute du tube digestif par radiocinématographie ayant éliminé toute anomalie de fonction et de morphologie oesophago-gastro-duodénale ;

4) un nouveau F.O. normal ;

5) un nouveau bilan des graisses normal ;

6) un dosage de cholestérol sanguin, total à 1,80 g/l, estérifié à 0,90 g/l ;

7) un dosage de l'élimination urinaire des 17 céto S et des F.S.H normal ;

8) et enfin un caryotype normal avec 44 A + XX.

Rappelons ici qu'un frottis buccal avait été pratiqué lors de la 1ère hospitalisation et que son résultat excluait tout problème de non conformité de sexe.

C'est, bien entendu, à l'issue de ce faisceau d'examens paracliniques que l'enfant a été rendue à sa famille le 3.4.65, terme de sa 2e hospitalisation avec, selon toute vraisemblance, le diagnostic d'un nanisme intra-utérin type Syndrome de Russell ou Syndrome de Silver. Depuis, nous n'avons pas encore eu l'occasion de la revoir en consultation. Mais,

par une lettre de sa mère en novembre 65 on a appris,

1) depuis sa sortie d'hôpital, l'enfant a fait des progrès :
elle marche, dit quelques mots et s'intéresse à tout son entourage ;

2) elle pèse 6,200 kg soit -17,5 pour cent pour la taille, et mesure 70 cm, soit -15 p.cent pour l'âge à 22 mois d'âge chronologique.

°°°

Observation n° 2

Marie-Hélène H... est une enfant âgée de 2 mois 3 semaines au moment de son admission dans le service le 27 octobre 64 pour hypotrophie et vomissements.

Dans ses antécédents personnels, il s'agit d'une enfant née à terme le 5 août 1964 après une grossesse d'évolution normale. L'accouchement a été normal et l'enfant a crié tout de suite.

Poids de naissance : 1,800 kg.
La taille, non connue à la naissance, mais mesurée par la maman à son retour de clinique, soit 8 jours plus tard, était alors de 42 cm.

L'alimentation de l'enfant s'est faite successivement avec :
. du Prodiéton 8 biberons par jour pendant les 3 premières semaines
. et ensuite du Pélargon à raison de 7 d'abord, puis 6 biberons par jour vers l'âge de 1 à 1 mois ½.

L'enfant les prenait bien, les terminait tous et ne vomissait pas.

L'évolution pondérale depuis la naissance s'est faite comme suit :
la chute de poids des premiers jours a été de 100 g qu'elle a rattrapés rapidement en 2 jours ;
au 9e jour, poids de 1810g et jusqu'à l'âge de 6 semaines, prise pondérale régulière de 20 g/j en moyenne ;
mais à partir de la mi-septembre des vomissements sont apparus qui ont imprimé à la courbe de croissance une allure moins régulière et moins ascendante :

14 septembre 64	2500 g
3 octobre 64	2800 g
12 octobre 64	2870 g
20 octobre 64	3005 g

Dans les antécédents familiaux de l'enfant:
. La mère, 34 ans bien portante pèse 68 kg et mesure 1,54 m. Elle a un frère de 1,72 m de taille qui pèse actuellement 95 kg après être parti d'un petit poids de 1,800 kg à sa naissance à terme.
. Le père, 23 ans en bonne santé pèse 48 kg pour une taille de 1,60 m. Il a 5 soeurs plutôt grandes. Il est à noter chez le père, un membre supérieur discrètement plus long que l'autre.
. Dans la fratrie de l'enfant, un demi-frère 5 ans et une demi-soeur 10 ans sans aucune particularité clinique.

Histoire de la maladie

Si l'enfant Marie-Hélène H... a pu vaguement éveiller l'attention par son petit poids de naissance à terme, c'est en réalité à la mi-septembre 64 à l'âge de 1 mois ½ qu'elle a effectivement commencé à faire parler d'elle

par l'inauguration de ses vomissements dont l'installation a été progressive. Observés d'abord le soir pendant quelques jours au milieu du dernier biberon de la journée, très vite, ces vomissements sont devenus pluri-quotidiens et par la suite, presque à chaque biberon, survenant facilement, sans projection, soit au cours de la prise du biberon soit immédiatement après, mais jamais dans l'intervalle de ses repas.

Il n'y a eu ni diarrhée, ni fièvre, ni déshydratation pour faire cortège avec ses vomissements. Ils n'ont complètement cédé à aucun traitement symptomatique appliqué à domicile, et ont finalement conduit à l'hospitalisation un mois après leur apparition à cause de leur persistance et leur influence sur l'élevage de l'enfant dont l'hypotrophie devenait de plus en plus manifeste.

HOSPITALISATION aux "Enfants-Malades"

A l'admission dans le service de notre maître le Professeur Julien MARIE le 27.10.64 l'enfant pesait 3,100 kg avec 50 cm de taille pour un âge de 2 mois ½. Une évolution d'emblée favorable des vomissements s'est manifestée sous l'influence d'un traitement postural associant orthostatisme puis plat ventre et de l'adjonction d'épaississants alternant Nestargel et Gélopectose. Ceci a permis dans un second temps une radiocinématographie oesophago-gastrique qui, en dehors d'une plicature gastrique modérée n'a décelé aucune anomalie majeure pouvant expliquer les faits.

Dès l'admission et à cause de son hypotrophie, une alimentation hypercalorique (Pélargon à 21 p.cent + Farines) a été assurée à l'enfant, mais elle n'a modifié en rien le rythme de croissance lent et irrégulier qui

préexistait à l'hospitalisation et qui a continué imperturbablement son cours durant celle-ci :

le 27.10.64 (à l'entrée)	3100 g	50 cm
le 5.11.64 (à 3 mois)	2900 g	
le 19.11.64	3100 g	
le 6.12.64 (à 4 mois à la sortie)	3350 g	

L'examen somatique à l'entrée dans le service a permis de noter qu'il s'agit d'un micro-nourrisson de presque 3 mois d'âge
- qui mesure 50 cm soit une déviation de -14 p.cent pour l'âge
- et pèse 3,100 kg soit une déviation de -12 p.cent pour la taille, ayant ainsi à son âge les caractéristiques d'un nouveau-né normal à terme et présentant une morphologie spéciale :

. un faciès un peu triangulaire avec :
  un périmètre cranien à 37 cm,
  un front bombé,
  une fontanelle souple, non fermée, admettant 2 travers de doigt
et une bouche aux coins tombants réalisant la bouche en accent circonflexe ;
. un thorax cylindrique (PT = 33 cm) ;
. des membres supérieurs et inférieurs inégaux et semble-t-il cliniquement une hémihypertrophie corporelle avec, sur l'enfant vu de dos, des plis fessiers à des niveaux différents sans signe d'Ortolani ;
. des mains aux plis palmaires normaux mais dont le 5e doigt des 2 côtés est court, implanté bas et légèrement incurvé en dedans ;
. au niveau du pied gauche, une ébauche de syndactylie entre les IIe et IIIe orteils.

Le reste de l'examen somatique est normal :
- Bon état général
- Bon pannicule adipeux
- Examen viscéral normal

- Fémorales bien perçues
- Pas de signes cérébro-méningés
- Réflexes ostéo-tendineux vifs.

Pas de retard psycho-moteur.

Signalons, pour finir, qu'au niveau des téguments, il n'existe pas de taches café au lait mais, en revanche, un angiome plan siégeant à l'occiput et un autre à la racine du nez.

Des mensurations directes sur l'enfant ont été pratiquées en vue d'objectiver l'hémihypertrophie déjà suspectée et signalée à l'examen clinique. Les chiffres trouvés sont les suivants :

- Mensurations des membres supérieurs

MSD	19,34 cm
MSG	21 cm

Acromion-Olécrane	D	8,5 cm
" "	G	9,5 cm

Olécrane-Médius	D	13 cm
" "	G	13 cm

- Mensurations des membres inférieurs

Trochanter-Malléole externe	D	18 cm
" " "	G	19,5 cm

- Rachis : incurvation réalisant une scoliose à grand rayon et dont la convexité est tournée vers le côté hypertrophié.

Ensuite des radiographies du squelette ont été pratiquées et avec elles, des radiomensurations qui ont confirmé les mensurations segmentaires cliniques précédentes. C'est ainsi que :

1) le membre inférieur G sur le cliché est plus long de 6 mm que le droit,

2) au membre supérieur G, il existe 4 à 5 mm de plus au niveau de l'humérus et du cubitus qu'au MSD.

3) absence de malformations vertébrales mais anomalie de courbure du rachis de type scoliose due à l'hémihypertrophie.

4) crâne normal et symétrique.

5) l'âge osseux est encore anténatal (3 points + un petit point tibial supérieur gauche).

A ce stade, bien entendu, un diagnostic de nanisme évoluant vraisemblablement depuis la vie intra-utérine et se traduisant à la naissance à terme par un petit poids et une petite taille, de nanisme dysmorphique associant une hémihypertrophie corporelle, des anomalies de la face et des extrémités mais épargnant le développement psycho-moteur, pouvait être porté et le syndrome de Silver-Russell évoqué.

Plusieurs examens complémentaires ont été pratiqués :
. Hémogrammes
. Ionogrammes sanguins et urinaires
. Urée sanguine
. F.O.
. Sérodiagnostic de la toxoplasmose
. Exploration phospho-calcique
. Etude des selles
. Electrophorèse des protides
. U.I.V.

Leurs résultats ont été tous normaux ainsi que les suivants :
- Un dosage des F.S.H. urinaires à 3 U.S/24h;
- Une chromatographie des A.A. urinaires montrant une aminoacidurie sans particularités notables ;
- Un iode sérique à 5 à 6 γ p.cent
- Un caryotype normal (44 A + XX) et un frot-

tis buccal avec 10 p.cent de corps de Barr - Une épreuve à la Métopyrone dont nous reproduisons ci-dessous le résultat :

Résultat du test à la Métopyrone

A Urines reçues le 3.12.64 avant Métopyrone
B " " le 3.12.64 pendant Métopyrone
C Urines reçues le 4.12.64 après Métopyrone

Résultats par 24 h	A	B	C
Volume urinaire en ml	45	90	150
Créatinine en g		0,03	0,05
17 Céto S en mg		0,15	0,25
17 OH CS en mg	Traces	1,5	2
Prégnanetriol			Traces

Seul le dosage des 17 OH CS a pu être fait sur les urines de base.

Conclusion : Réponse positive à la Métopyrone.

Comme on peut le voir, de tous ces examens complémentaires, aucun n'a permis de retenir d'autres hypothèses diagnostiques et d'écarter par conséquent le syndrome de Silver-Russell. C'est donc avec ce diagnostic que la petite Marie-Hélène H... a quitté le service le 6.12.64 alors âgée de 4 mois avec un poids de 3,350 kg mais un bon état viscéral et général.

Elle devait être revue en consultation un an plus tard, le 23 novembre 65 soit à l'âge de 15 mois ½ avec :
une taille de 63 cm (soit -17 p.cent par rapport à la moyenne des tailles pour l'âge) et un poids de 5,040 kg (soit -24 p.cent par rapport à la moyenne des poids pour la taille).

L'interrogatoire des parents révèle que :
- Les vomissements ont disparu
- L'appétit est correct mais relativement faible
- Un certain degré d'oligodypsie, ce qui n'empêche et n'explique pas une transpiration plutôt abondante
- Les selles sont normales.

Il existe un début de langage "Papa", "Maman" peu compréhensible.

A l'examen, l'enfant ne marche pas encore mais a une station assise et une station debout correctes.

Son comportement psycho-affectif est normal.

La morphologie cranio-faciale met en évidence :
- un faciès triangulaire avec des yeux bleus
- une tête grosse par rapport au thorax avec une fontanelle antérieure non encore fermée

L'hémihypertrophie est manifeste :
MSG > MSD
MIG > MID avec EIAS-Malléole externe à G 28cm
EIAS-Malléole externe à D 27cm

L'examen viscéral est normal, de même que les téguments et les organes génitaux externes.

L'examen radiologique du squelette pratiqué à l'occasion de cette consultation montre :

a) Un âge osseux de 8 mois pour 15 mois ½ d'âge chronologique avec
b) présence de points doubles aux têtes fémorales.

Les deuxièmes phalanges des 5e doigts sont punctiformes.
c) une inégalité frappante des différents segments osseux comparés deux à deux et ob-

jectivée par la radio-mensuration

	A gauche	A droite
Humérus	9,5 cm	8,9 cm
Cubitus	7,5	7,1
Radius	6,9	6,5
Fémur	12	11,5
Tibia	9,3	9
Péroné	8,8	8,5

d) Au niveau du rachis les corps vertébraux sont normaux.
Par ailleurs l'enfant présente 3 incisives.

Conclusion : Il s'agit bien d'un nanisme à point de départ congénital, dysmorphique type syndrome de Silver-Russell.

-:-

COMMENTAIRES

-:-

Analysons les éléments du tableau page 55, en les confrontant avec les données de nos 2 observations. Ces éléments dans leur ensemble caractérisent, à peu de choses près, le syndrome de Silver-Russell ainsi que nous l'avons déjà vu à la rubrique des Généralités.

Nanisme Congénital

C'est le critère le plus fréquent du syndrome. SILVER dans sa revue des 29 cas l'a retrouvé 27 fois, RUSSELL dans ses 5 cas, ROSSIER dans ses 3 cas et la plupart des autres auteurs également. Ce critère existe dans chacune de nos deux observations où les poids de naissance sont respectivement de 1,950 kg (obs.1) et 1,800 kg (Obs.2). Quant à la taille, si dans l'un et l'autre de nos 2 cas elle n'a pas été mesurée à la naissance, les chiffres des mensurations ultérieures que nous possédons 48,5 cm à 2 mois ½ (obs.1) et 42 cm à 8 jours (obs.2) suggèrent suffisamment l'existence du déficit statural à la naissance. La taille à la naissance était donc, de ce fait, inférieure ou au plus égale à ces chiffres.

L'évaluation du degré de nanisme de nos malades et son expression en pourcentage par rapport à la moyenne des tailles pour l'âge a été faite plus d'une fois. Les résultats oscillent entre 15 et 18 p.cent (obs.1) et 14 et 17 p.cent (obs.2) au-dessous de la moyenne pour l'âge. Ce qui certifie bien le nanisme dans nos 2 cas et un nanisme dysharmonieux c'est-à-dire l'hypotrophie non seulement pondérale mais aussi staturale.

Quant à la vitesse de croissance, elle est proche de la normale attestant que nos deux

	Observation n° 1	Observation n° 2
Petit poids à la naissance	+	+
Petite taille à la naissance	+ ($\leq$ 48,5cm)	+ ($\leq$ 42cm)
Accouchement à terme	+	+
Nanisme (N)	+ (15% $<$ $\overline{N}$ $<$ 18%)	+ (14% $<$ N $<$ 17%)
DYSMORPHIES — Asymétrie corporelle	0	+
DYSMORPHIES — Crâne volumineux	+	+
DYSMORPHIES — Face petite et triangulaire avec microrétrognathisme	+	+
DYSMORPHIES — Bouche en forme de V renversé	+	+
DYSMORPHIES — Anomalies du 5e doigt	+	+
DYSMORPHIES — Syndactylies	0	+
Retard de la maturation osseuse	+	+
Troubles endocriniens	0	0
Anomalies du développement sexuel		
Développement psychomoteur et mental	N	N
Taches café au lait	0	0
Bras courts et disproportionnés	0	0

malades n'ont exagéré ni réduit leur nanisme depuis que nous les suivons.

On peut ici faire la remarque que si la croissance continue à cette cadence et avec ce décalage au-dessous de la moyenne jusqu'à l'âge adulte, on peut concevoir la prédiction, dès maintenant, de la taille définitive de ces malades. Une telle prévision a déjà été faite dans certains cas, ainsi que SIZONENKO le rapporte dans sa thèse pour un cas de ROSSIER mais il s'avère que des révisions périodiques sont nécessaires. En effet pour les enfants très jeunes il demeure une inconnue autour de la période pubertaire où des auteurs ont observé que l'écart statural à cette période peut s'atténuer et la vitesse de croissance s'accélérer. Cette accélération de la vitesse à la puberté qui est un phénomène connu chez l'enfant normal existe donc bien aussi ou est possible chez cette catégorie d'enfants. Cependant il semble que cette accélération ne suffise pas à rattraper le déficit statural. Mais on manque de recul à ce sujet.

Accouchement à terme

Ici se pose le problème de l'âge foetal. Nous ne retiendrons pas à ce propos comme base de discussion la convention internationale de 1950 (OMS) sur recommandation de l'Académie Américaine de Pédiatrie dénommant prématuré tout enfant de poids de naissance inférieure à 2500 g car, si par ailleurs cette convention est justifiée par des motifs pratiques d'élevage de tels enfants, elle ne tient pas compte de l'âge foetal.

En ce qui concerne notre deuxième malade qui est née à terme le problème de l'âge foetal ne se discute guère. Quant à celle de l'obs.1, si nous tenons compte de la défini-

tion du "retard de croissance intra-utérin" par des auteurs (*) qui ont très bien étudié la question et où l'âge foetal ne doit pas être inférieur à 37 semaines ; s'il l'est, il doit y avoir une discordance flagrante entre l'âge foetal de l'enfant et les chiffres de son poids et de sa taille", nous nous apercevons d'une part que dans cette observation l l'âge foetal (8 mois ½) correspond bien aux 37 semaines ; d'autre part cette même enfant de 37 semaines à sa naissance, répondant alors aux chiffres moyens de poids et taille d'un foetus normal de 34 à 35 semaines, nous fournit, si besoin en était, une illustration supplémentaire de son nanisme congénital.

Des auteurs ont même décrit des naissances après terme : 2 cas de RUSSELL ont respectivement dépassé le terme de 16 jours et de 12 jours. Sur les 21 cas personnels de SILVER au sein de sa revue de 29 qu'il a publiés, on dénombre 6 cas ayant dépassé le terme d'une semaine et demie à 3 semaines, le terme record ayant été celui d'une grossesse de 42 semaines.

A l'opposé et selon l'analyse, cette fois, de la totalité des 29 cas publiés par le même auteur, l'accouchement le plus précoce s'est produit un mois avant terme.

Tout ce qui précède nous permet donc de dire que l'accouchement à une ou deux semaines autour du terme peut être retenu comme valable dans ce syndrome.

(*) En France, ROSSIER et Coll.,
aux U.S.A., WARKANY et Coll.

Les Dysmorphies

Nous ferons remarquer d'abord que dans nos 2 observations comme dans bien d'autres, si les dysmorphies n'ont pas été très évidentes à la naissance même, elles le sont devenues cependant au fur et à mesure que les enfants avançaient en âge. Il apparaît donc bien que la potentialité dysmorphique du syndrome existe avant la naissance, que ses manifestations peuvent, soit être typiques dès la naissance dans les cas privilégiés, ou l'être seulement quelques mois après.

A l'exception de l'asymétrie corporelle et des syndactylies que nous n'avons pas observées chez notre 1ère malade, toutes les autres dysmorphies couramment décrites dans le syndrome de Silver-Russell sont présentes dans nos 2 observations notamment :

a) la dysmorphie cranio-faciale

. avec macrocéphalie relative donnant une fausse impression d'hydrocéphalie discrète du fait d'un contraste frappant entre ce gros crâne et le reste du corps marqué par l'hypotrophie pondéro-staturale :

obs.1 { à 2 mois PC = 37 cm Nle 37,7
à 6 mois PC = 41 cm pour un PT de 34 cm

Au niveau de ce crâne volumineux, des bosses frontales saillantes et une fontanelle antérieure anormalement large.

. Nous avons retrouvé dans nos 2 observations le faciès triangulaire se terminant par un petit menton ; le rétrognathisme de notre 1ère malade est discret et n'est bien visible que de profil. Les angles commissuraux tombants sont caractéristiques entraînant la forme générale de la bouche à réaliser un V renversé mais très ouvert et donnant l'aspect de "gueule de requin".

. Dans notre obs.1, outre ces dysmorphies cranio-faciales habituelles du syndrome, il a été observé :
- une ébauche bilatérale d'épicanthus
- et l'absence des lobules des oreilles. Celles-ci en revanche sont normalement implantées et ne sont pas largement décollées.

b) L'asymétrie corporelle

Elle n'existe que dans notre obs.2. Elle n'était pas visible à la naissance et l'interrogatoire de la mère le confirme. C'est à partir de 2 mois ½ qu'il a été possible de la noter. Elle intéresse tout l'hémicorps gauche qui est hypertrophié aussi bien les parties molles que les os. Et elle est devenue plus nette avec le temps. Après sa sortie d'hôpital, l'enfant revue en consultation un an plus tard n'avait pas beaucoup majoré son hémihypertrophie mais celle-ci persistait aussi bien cliniquement que sur les radiographies du squelette.

Sans pouvoir résoudre ici la querelle que l'asymétrie corporelle décrite dans le syndrome résulte d'une hémihypertrophie ou d'une hémiatrophie, il nous semble que dans notre obs.2, il faille parler d'hémihypertrophie ; en effet l'examen axial du corps nous a donné l'impression, à maintes reprises, que le côté le moins développé à savoir l'hémicorps droit de notre petite malade paraît bien être le côté normal, ainsi que paraissent le confirmer, d'une part les mensurations segmentaires comparatives chez un enfant normal de même taille, et d'autre part, la localisation des syndactylies du côté le plus développé. C'est pourquoi, s'agissant du côté G, nous parlons d'hémihypertrophie.

La scoliose observée et décrite est une conséquence de l'asymétrie corporelle mais

elle reste discrète.

c) Les anomalies malformatives des extrémités

Elles sont mineures et concernent les doigts et les orteils. Les 5e doigts des 2 mains chez nos 2 malades sont courts par brachymésophalangie objectivée par la radiographie dans l'obs.1. Dans l'obs.2, les phalanges moyennes sont réduites à des points à 15 mois ½ d'âge. Les 2 auriculaires sont en outre implantés bas et légèrement incurvés en dedans.

Quant aux orteils, c'est uniquement dans l'obs.2 qu'il existe une ébauche de syndactylie entre les 2e et 3e orteils du pied gauche, même côté que l'hémihypertrophie.

Nous n'avons observé pour notre part ni anomalies de plis palmaires ni de déformations calcanéennes. On se souvient que RUSSELL a décrit des anomalies calcanéennes dans 2 de ses 5 cas. Signalons en passant que nous n'avons pas retrouvé dans nos 2 observations certaines autres anomalies rapportées par le même auteur telles que :

bras courts et disproportionnés,
cubitus varus,
ptosis unilatéral, etc...

d) Retard de la maturation osseuse

Ce retard est manifeste dans nos 2 observations et nous l'avons spécialement montré dans notre obs.1 (cf. page 44). Comparé à l'âge chronologique le retard de l'âge osseux est énorme : par exemple 13 mois ½ d'âge chronologique pour 3 mois d'âge osseux. Comparé à l'âge statural, l'écart est moins important et dans certains cas, l'âge osseux se trouve en avance sur l'âge statural.

Dans l'observation 1, à un âge chronologique de 2 mois 3 semaines l'âge osseux (1 mois ½) accusait une avance sur l'âge statural (alors néonatal). Mais cette avance s'est très vite révélée temporaire et l'âge osseux par la suite a pris du retard sur l'âge statural.

On pourrait se demander dans ce cas si le retard de maturation osseuse n'a pas commencé à se manifester seulement après la naissance.

Dans l'obs.2, c'est le phénomène inverse que l'on note. En effet, comme on peut le constater sur le tableau ci-dessous, la comparaison des âges osseux et statural montre que le retard osseux constaté en novembre 64 s'est, au bout d'une année, annulé et transformé en une avance sur l'âge statural.

Dates	Age chronologique	Age osseux	Age statural
2.11.64	3 mois	Anté natal ou foetal	Néonatal
23.11.65	15 mois ½	8 mois	4 mois ½

Ces relations entre âge osseux et âge statural dans nos 2 observations sont certes intéressantes à considérer mais elles ne permettent encore de tirer aucune conclusion étant donné le très jeune âge de nos malades. On connaît en effet la difficulté d'appréciation de l'âge osseux dans les tout premiers mois de la vie.

L'étude de la maturation osseuse à un âge plus avancé permettra sans doute de mettre en évidence, avec plus de certitude, le re-

tard de l'âge osseux sur l'âge statural, habituellement décrit dans ce syndrome. Mais dès à présent, et en dépit des remarques précédentes, l'âge osseux dans nos 2 cas tel qu'il a été estimé semble confirmer les données classiques.

Il a été signalé dans certaines observations l'influence accélératrice de la puberté sur la maturation osseuse de ces malades. On conçoit que la prédiction de la taille adulte soit influencée par de nombreux facteurs.

e) Troubles endocriniens et Anomalies du développement sexuel

L'hypergonadotrophinurie, anomalie biologique rapportée par SILVER n'a pas été retrouvée dans nos deux cas.

L'épreuve à la métopyrone est normale chez nos 2 malades. Cette épreuve n'a pas été signalée dans les observations de SILVER.

Les explorations thyroïdiennes et gonadiques sont normales dans nos observations tout comme dans les cas publiés par plusieurs auteurs.

En ce qui concerne l'hormone de croissance d'origine hypophysaire nous pouvons rappeler qu'il semble bien acquis que pendant la vie intra-utérine et après la naissance jusqu'à 2 ou 3 ans, cette hormone ne joue aucun rôle ou un rôle mineur dans le développement somatique de l'enfant. Plusieurs faits bien établis militent en faveur de cette assertion tels :

1) la croissance intra-utérine normale chez les foetus humains ayant une agénésie de la glande pituitaire (REID)
2) les expériences d'hypophysectomie chez le Rat nouveau-né pratiquée avant le 30e

jour de la vie post-natale et qui n'affectent pas la croissance (LITTLE).

Les anomalies du développement sexuel consistent pour SILVER en :
1) une puberté précoce
2) une élévation du taux des gonadotrophines urinaires à un âge où cette élévation n'est pas de règle et où les caractères sexuels secondaires sont encore absents.
3) la présence de cellules vaginales de type oestrogénique.

Ces anomalies peuvent être isolées ou groupées. Pour certains, elles contribueraient, par le caractère original qu'elles apportent au syndrome de Silver, à lui donner une certaine autonomie mais elles ne sont pas toujours retrouvées et sur les 29 cas groupés par SILVER, on n'en compte qu'un tiers qui comportent ces anomalies. Pour nos deux malades, nous n'en avons pas encore observées. Mais elles ne sont âgées que de 2 et 3 ans.

Par ailleurs notons que les recherches sur le caryotype et la chromatine sexuelle ont été effectuées chez nos malades et elles sont normales.

f) Les taches café au lait

Elles n'ont pas été mentionnées par RUSSELL dans ses 5 observations. Nous n'en avons pas trouvé dans nos 2 cas. En revanche, SILVER en a signalé la présence 13 fois sur 29. Cependant leur valeur diagnostique est faible.

g) Pour terminer notre commentaire, disons que le développement psycho-affectif et mental de nos 2 petites malades est normal et que, d'une part, les investigations diverses en vue d'une mise en évidence éventuelle de malformations ou d'anomalies viscérales ainsi

que, d'autre part, la pratique de dosages biologiques multiples et répétés se sont toutes soldées par des résultats normaux. Ceci s'accorde bien avec le syndrome de Silver-Russell caractérisé essentiellement par les signes cliniques que nous venons d'analyser l'un après l'autre à propos de nos 2 observations.

-:-

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

-:-

Ce cadre du syndrome de Silver-Russell ainsi que nous l'avons souligné plus haut a encore des limites imprécises et on peut le rapprocher d'autres nanismes avec dysmorphies publiés sous des étiquettes diverses. Pour la clarté de notre étude, nous passerons d'abord en revue les nanismes dysmorphiques qui partagent avec le syndrome de Silver-Russell le critère commun d'être à point de départ intra-utérin. Nous verrons ensuite brièvement les autres nanismes dysmorphiques qui, tout en se rapprochant plus ou moins du Nanisme de Silver-Russell sont à début plus tardif c'est-à-dire post-natal.

Mais auparavant, remarquons qu'il est bien entendu que dans cette étude nous ne traiterons pas des nanismes qui, constatables ou non à la naissance sont d'origine reconnue:

- squelettique primitive (ostéochondrodystrophies)
- endocrinienne (hypophysaire, thyroïdienne, surrénale ...)
- métabolique (mucoviscidose, glycogénose, galactosémie, gargoylisme ...)
- viscérale (cardiopathie, néphropathie...)
- nutritionnelle (syndromes coeliaques, diarrhées chroniques ...)
- infectieuse
- génétique (les aberrations chromosomiques).

De même, nous ne nous étendrons pas sur : 1) Les asymétries corporelles sans nanisme regroupées sous le terme d'"Hémihypertrophie congénitale" (déjà signalées plus haut) dont une excellente revue a été faite par CARRON en 1951 et par GERLOCZY et PAP en 1959 à propos de 10 cas personnels. LELONG et Coll. en ont rapporté un cas en 1956 avec anomalies du développement osseux ;

2) Les "débiles à terme" dont la définition a été complètement étudiée par WARKANY et Coll., puis reprise par ROSSIER et LARNAUDIE puis par NARBOUTON, MICHELIN, ALISON et ROSSIER. Ces différents auteurs constatent que certains sujets rattrapent après leur 3e année de vie les normes du développement mais que d'autres restent nains et peuvent associer à leur nanisme différentes malformations et un retard mental.

Cette mise au point faite, voyons maintenant les 2 groupes de Nanismes dysmorphiques annoncés ci-dessus.

I - Les Nanismes dysmorphiques à point de départ intra-utérin et d'étiologie inconnue

Dans ce premier groupe nous distinguerons:

a) Le Nanisme à tête d'oiseau de Seckel, Hanhart et Wilkins qui comporte un crâne petit avec un faciès étroit et micro-rétrognathisme, un nez arqué en "bec", un corps mince et souvent un niveau mental très bas. Il s'y associe un grand retard de la maturation osseuse et un développement excessif du clitoris. L'hérédité est récessive.

Pour SZALAY, ce nanisme se rapprocherait du Silver-Russell.

b) Le syndrome de Bloom associant au nanisme intra-utérin des manifestations cutanées du

type photodermatose avec hypersensibilité à la lumière. SZALAY en a rapporté les premiers cas familiaux et le différencie d'entités où manque le nanisme comme le syndrome de Werner et le syndrome de Rothmund-Thomson qui se rapprocheraient tous deux plus volontiers de la Progeria.

c) Le nanisme congénital de Smith, Lemli et Opitz. De description récente, il associe microcéphalie avec encéphalopathie, nez épaté, hypertélorisme, micrognathie et syndactylies ainsi qu'un hypospadias. Ces anomalies permettent de ne pas le confondre avec le syndrome de Silver-Russell. Comme les deux précédents,il a en outre un caractère familial.

d) Le nanisme congénital décrit récemment aussi par PERALTA SERRANO (Madrid) est un "nouveau syndrome constitué par scaphocéphalie, surdité, micrognathisme, hémihypertrophie, anomalies dentaires, nanisme congénital, pseudo hypertélorisme", sans antécédents familiaux.

e) Le nanisme à nez camus

HARTINGS GILFORD a rapporté la première observation de ce nanisme qu'il dénomme Ateliosis (du mot grec signifiant imperfection, montrant le caractère immature, resté infantile, de ces sujets à l'âge adulte).

Il a été décrit également par LEVI et ROSSLE.

C'est un nanisme harmonieux mais sévère à début anténatal , semble-t-il, chez lequel l'ossification est légèrement retardée, l'intelligence normale et qui présente une dysmorphie du nez sans anomalie du tronc et des membres en dehors d'une stéatopygie. Le mode de transmission paraît devoir être soit dominant, soit récessif. Le nez est d'aspect en-

fantin, la racine immature, la pointe du nez arrondie. Seule la partie cartilagineuse paraît présente, les os propres sont peu développés, réalisant le nez camus. Les narines sont largement ouvertes vers l'avant.

f) Le typus degenerativus amstelodamensis ou syndrome de Cornelia de Lange

Ce nanisme sévère débute avant la naissance; le petit poids de naissance est toujours noté. Il comporte une brachycéphalie, un hirsutisme, en particulier : sourcils fournis qui se rejoignent sur la ligne médiane, cils fins, longs (cils de star), des anomalies des extrémités, mains et pieds de petite taille avec position proximale du pouce et syndactylie des orteils médians. Il a une prédominance pour les filles. La débilité mentale est constante. Plus inconstants sont : le 5e doigt en crochet, le pli palmaire unique, l'atteinte de la voûte ogivale, la micromélie humérale et la contracture des coudes.

g) Le nanisme des jumeaux se rapproche du syndrome de Silver-Russell lorsqu'il comporte des dysmorphies évocatrices.

II - Les Nanismes dysmorphiques à point de départ post-natal et d'étiologie inconnue

Le fait que les dysmorphies du Nanisme de Silver-Russell ne soient pas toujours patentes à la naissance ainsi que nous avons eu l'occasion de le voir pour nos 2 observations nous oblige à examiner dans ce 2e groupe quels syndromes peuvent s'en rapprocher. Ce sont :

1) Le lèprechaunisme de Donohue, bien décrit par CLEMENT en 1956 :

"Leurs yeux sont grands, écartés et proéminents, leurs longues oreilles implantées de

façon basse, leurs joues creuses, leur grande bouche aux lèvres épaisses, leur chevelure abondante et leur pilosité diffuse, leur gros ventre et leurs membres grêles à la peau trop grande, faisant des plis, en font des êtres anormaux".

C'est un nanisme de pronostic très sévère, puisque la durée de vie est courte : le cas le plus vieux est âgé de 6 ans ½.

2) Le syndrome de Cockayne-Neill

qui réalise un nanisme sévère avec microcéphalie, surdité partielle, atrophie rétinienne, déficience mentale, sensibilité de la peau à la lumière et de modifications (déformations articulaires et ostéoporose) rappelant la sénilité précoce. Ce nanisme débute après la naissance et ne devient évident que vers la 3e ou 4e année.

3) La Progéria de Hutchinson et Gilford

Le nouveau-né est normal à la naissance et pendant la 1ère année de la vie. A partir de la 2e année apparaissent des signes de vieillissement précoce : ralentissement du développement, calvitie, atrophie cutanée, attitude générale voûtée, enraidissement articulaire tandis que le nanisme s'installe. La mort survient dans la 2e décade de la vie.

4) Le nanisme dysmorphique de Rubinstein et Taybi

Syndrome polymalformatif d'étiologie encore inconnue, individualisé en 1963 et auquel JOB, ROSSIER et de GRANDPREY viennent d'ajouter une nouvelle observation portant à 14 le nombre des cas décrits. Il associe :
. des dysmorphies des extrémités, du massif cranio-facial, des globes oculaires et leurs enveloppes,

. un nanisme considérable post-natal avec retard de la maturation osseuse,
. un retard intellectuel,
. et des infections respiratoires répétées.

A la fin de ce tour d'horizon nous pouvons dire, en ce qui concerne nos 2 observations, que c'est assurément le premier groupe des nanismes que nous venons de considérer qui nous intéresse. Notre fil conducteur au diagnostic a été et reste attaché :

1) au déficit staturo-pondéral enregistré à la naissance à terme ou près du terme, ce qui signe son évolution bien avant la naissance ;

2) à la persistance actuelle du nanisme chez nos 2 petites malades, sans qu'il s'exagère ni se réduise ;

3) au développement psycho-moteur et mental normal ;

4) et enfin et surtout aux dysmorphies caractéristiques du syndrome retrouvées chez elles et qui, à vrai dire, font presque à elles seules le diagnostic différentiel.

-:-

ETIOLOGIE

-:-

Nous avons extrait de l'interrogatoire de nos observations le tableau suivant :

	Obs.1	Obs.2
Age maternel	34 ans	34 ans
Evolution grossesse	Nle	Nle
Accouchement	Siège; ler cri après 5'	Nl
Placenta	?	?
Rang de l'enfant dans sa fratrie	n°2	n°3
Ascendant dont le phénotype est reproduit chez l'enfant	la mère ?	un oncle maternel ?

En fait, peu de choses dans ce tableau peuvent se discuter en vue de permettre de serrer de près une étiologie. Retenons seulement l'âge relativement avancé des mères. Nous n'avons pu avoir aucun renseignement utile sur les placentas. On sait que RUSSELL dans 4 cas sur 5 signale des anomalies placentaires (placenta petit, atrophique avec de nombreux infarctus) et des circonstances pathologiques du début de la grossesse. Des anomalies de la gestation ont été signalées

également par d'autres auteurs, SILVER 10 fois sur 29, WARKANY, ROSSIER ... Mais tout cela présente un caractère trop inconstant pour avoir valeur d'un code.

Il est plausible cependant que le syndrome de Silver-Russell rentre dans le cadre des embryopathies. Cette hypothèse, qu'envisage ROSSIER, repose sur 3 éléments :

"1) absence de caractère familial,
2) relative fréquence des altérations placentaires et des incidents pathologiques au début de la grossesse,
3) analogie entre la microrétrognathie du syndrome de Silver-Russell et celle du syndrome de Pierre Robin, qui résulte d'une anomalie d'évolution du 1er arc branchial".

Cette hypothèse paraît la plus vraisemblable en face des génopathies et des foetopathies mais elle reste à démontrer.

Dans nos 2 cas, il y a un petit élément familial et bien que mince, il mérite d'être signalé.

En outre nos 2 observations concernent deux filles ; ceci est fortuit car on sait que le syndrome se manifeste dans les 2 sexes et qu'en plus, il ne comporte aucune électivité ethnique ou raciale. C'est ainsi par exemple que RUSSELL, sur 5 cas, compte 2 filles pour 3 garçons et SILVER, sur 29 cas 13 filles pour 16 garçons et que, parmi ceux-ci, on trouve 2 enfants noirs et un enfant japonais.

Il n'y a pas de cas d'enfants provenant de grossesse gémellaire dans nos observations mais SILVER cite un premier cas d'une jumelle dont le congénère (un garçon) est normal et un deuxième cas de soeurs jumelles dont l'une est atteinte du syndrome et l'autre, porteuse seulement d'anomalies mineures (même aspect physique que la soeur malade mais,

taille et poids plus forts, nombreuses taches café au lait, anomalies du 5e doigt et syndactylies des 1er et 2e orteils).

Rappelons que l'étude caryotypique chez nos 2 malades est normale comme dans la plupart des cas où elle a été pratiquée. Cependant FERRIER et Coll. ont publié récemment l'observation d'un garçon de 10 ans né à terme et présentant un syndrome assez proche du syndrome de Silver (retard statural avec faible poids de naissance : 1,850 kg, asymétrie corporelle observée au 2e mois, syndactylies, taches café au lait et retard de maturation osseuse) mais, en différant par l'existence d'un retard psychique, d'une hypoplasie génitale et par la présence d'anomalies chromosomiques telles que : Aneuploïdie, 20 p.cent de cellules triploïdes dans les fibroblastes et anomalies de forme d'un chromosome du groupe 13-15 (étranglement et corps satellite).

Cette observation qui s'éloigne du syndrome de Silver-Russell par le retard psychomental, l'hypoplasie génitale et les anomalies chromosomiques qu'elle comporte reste unique pour l'instant et ne permet encore de tirer aucune conclusion étiologique.

Le problème étiologique reste donc encore posé.

-:-

PRONOSTIC

-:-

Le pronostic vital dans cette affection est bon. En général, il ne semble en cause, ni à la période néonatale, ni plus tard. Malgré la petite taille et le petit poids de naissance, les premières semaines et les premiers mois chez ces enfants n'offrent aucune particularité. Les difficultés d'élevage des prématurés de même poids ne sont pas observées chez ces "hypotrophiques" à terme. Cependant, nous devons retenir que RUSSELL a élevé ses 5 malades comme s'il s'agissait de vrais prématurés et malgré un accouchement, à terme pour 3 enfants, et après terme pour les 2 autres. Pour les 29 cas de SILVER, le pronostic vital, du fait du syndrome, n'a pas été en cause non plus au cours des premiers mois et premières années de la vie. Des infections banales du nourrisson (otites, gastro-entérites, bronchites ...) ont été observées, au total, chez 3 enfants sur 29. Statistiquement, ces infections ne semblent donc pas spéciales à ce syndrome. De même, une ou deux fois, des convulsions ou des difficultés alimentaires ont été notées. Nos 2 malades ont eu aussi des difficultés alimentaires au début. L'une d'elles a traîné plusieurs mois des otites. Tous ces faits, après analyse, apparaissent comme des épiphénomènes. Ils n'ont, en tous cas, jamais mis en péril, la vie de ces enfants dans leur jeune âge. En conséquence, nous pouvons retenir qu'il n'existe pas une pathologie néo-

natale propre à ces enfants du fait du syndrome.

Le pronostic vital lointain ne semble, non plus, offrir aucune particularité. En effet, l'intégrité viscérale est de règle et se maintient à distance, comme en témoignent les explorations répétées à différentes étapes du développement. Les enfants les plus âgés des cas publiés ont, à l'heure actuelle, entre 18 et 19 ans.

Le pronostic de la taille définitive n'est pas aisé à prévoir. Le rythme de la croissance, bien entendu, reste lent. Mais, nous avons signalé précédemment les difficultés que comportent les essais de prévision de la taille définitive, surtout au cours des premières années. Bien que le recul ne permette pas encore d'être affirmatif, il apparaît, d'après les malades suivis périodiquement, que cette taille est à prévoir entre 1,40 m et 1,50 m environ à l'âge adulte.

L'avenir sexuel semble favorable. La puberté est normale avec développement de caractères sexuels secondaires normaux. Cette puberté apparaît parfois avant sa date normale, ce qui, pour SILVER, donne une individualité au syndrome. La fertilité est encore inconnue ainsi que la descendance de ces sujets.

Le développement mental est normal. Cependant SILVER pense que, dans certains cas, le niveau mental de ces enfants peut être légèrement retardé par rapport à celui des enfants normaux de même âge chronologique. C'est ainsi que dans ses 29 observations il signale :

. un retard mental discret dans 2 cas,
. une scolarité médiocre dans 2 cas dont l'un ne parle pas encore à 4 ans,
. deux quotients intellectuels respectivement

à 32 et 83.

En revanche, RUSSELL, dans ses 5 observations, mentionne un niveau mental normal et ROSSIER également chez les 2 enfants qu'il continue à suivre.

Nos 2 malades ont aussi un développement psycho-moteur et mental normal. De ce qui précède, nous pouvons donc retenir, à l'exception du cas de SILVER avec un Q.I. à 32, le seul cas franchement mauvais, que le développement intellectuel de ces enfants est normal. Cette intelligence normale ne sera pas sans soulever, à cause du nanisme et de quelques cas de puberté précoce rapportés, des problèmes d'ordre psychologique.

-:-

TRAITEMENT

-:-

Le traitement de ce syndrome qui, schématiquement, se résume en un nanisme et des dysmorphies est purement symptomatique.

Contre les dysmorphies, il n'intéresse que la répercussion rachidienne de l'élément "Asymétrie" du syndrome. Il consiste en des palliatifs orthopédiques en cours de croissance et vise à prévenir ou corriger, selon le cas, le retentissement rachidien. Il peut donc s'agir, soit de port de semelles supplémentaires dans les asymétries discrètes, soit de rééquilibration par chaussure orthopédique, adaptée au membre le plus court, dans les cas très prononcés.

Contre le nanisme, il n'existe pas de traitement efficace. Certains auteurs, avec l'hypothèse d'une insuffisance hypophysaire à l'origine du syndrome, ont fait entrevoir l'éventualité d'un traitement par l'hormone de croissance humaine, en vue d'améliorer la taille. On sait maintenant que l'hypothèse de l'insuffisance hypophysaire ne s'est pas vérifiée et a été abandonnée.

Ainsi ne peut-on opposer, à ce syndrome et surtout au nanisme, aucune thérapeutique valable, curative ou prophylactique, tant que sa cause demeure mystérieuse.

-:-

CONCLUSIONS

-:-

Au terme de notre travail, il apparaît que les deux observations étudiées ici appartiennent bien au syndrome de Silver-Russell, syndrome de description essentiellement clinique et qui associe à un nanisme dysharmonieux à point de départ intra-utérin, une asymétrie corporelle et des dysmorphies cranio-faciales, un développement mental normal et, inconstamment, des anomalies du développement sexuel.

C'est un syndrome peu connu parce que peu fréquent, qui se manifeste de façon sporadique et d'étiologie encore inconnue. Ce syndrome mérite cependant d'être connu, car il peut aider à étiqueter ou différencier certaines hypotrophies staturo-pondérales d'étiologie inconnue, surtout si elles comportent des dysmorphies associées.

Force nous est de constater que, mis à part cet intérêt diagnostique qui peut contribuer à des précisions d'ordre étiologique, ce syndrome ainsi que les syndromes voisins que nous avons passés en revue, échappent tous, à l'heure actuelle, à nos moyens thérapeutiques.

En pratique, toute action se résume à des palliatifs orthopédiques en cours de croissance. Le vrai problème est d'ordre prophylactique et ne sera résolu que du jour où il sera possible de déterminer la nature exacte

de l'agression subie par l'oeuf ou l'embryon au sein de la future mère, ou celle de l'altération de la cellule génitale primitive chez l'un ou l'autre géniteur.

-:-

Vu :
Le Président :
Signé : J. MARIE

Vu :
Le Doyen :
Signé : G. BROUET

Vu et Permis d'Imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris :
Signé : Jean ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

-:-

1 - BLACK J.
Low birth weight dwarfism.
Arch. Dis. Childh. 1961, 36, 190, 633-634.

2 - BLOOM D.
Congenital telangiectasic erythema resembling lupus erythematosus in dwarfs; probably a syndrome entity.
Am. J. Dis. Child. 1954, 88, 754.

3 - BORNICHE P., VASSAL J.P., BADER J.C.
La croissance et ses troubles.
Horiz. méd. 1963, n°99-105.

4 - BORNICHE P., CANLORBE P., SCHOLLER R.
Les nanismes.
Méd. infantile 65, 7, 1958, p.37-44.

5 - CANLORBE P., BORNICHE P.
Troubles de la croissance.
Encyclopédie méd.chirurg.lère enfance.
mars 1965, 4005 - A 10 - p.1-8.

6 - CARRON R.
L'hémihypertrophie congénitale.
Pédiatrie 1951, 6, pp.969-983.

7 - CLEMENT R.
Dysmorphies et Nanismes des prématurés.
Syndromes de Russell, de Silver, de Rubinstein et Taybi.
Presse Médicale 1965, 73, 1076-1077.

8 - CLEMENT R.
Dysmorphies et Nanismes des prématurés. Syndromes de Russell, Silver, de Rubinstein et Taybi.
Presse Médicale, avril 1965, 73, p.1076-1077.

9 - CLEMENT R.
Insuffisance de croissance et Nanisme.
Les Feuil. du Prat. 223- 1963.

10 - CLEMENT R.
Lèprechaunisme.
Presse Médicale 1956, 64, 1227.

11 - DEBRE R., LELONG M.
Pédiatrie.
Editions Médicales Flammarion, Paris 1964.

12 - FERRIER P., STALDER G., BAMATTER F., FERRIER S., BUHLER E., KLEIN D.
Congenital asymmetry associated with diploïd-triploïd mosaicism and large sattelites.
The Lancet , 7324- 11 janvier 1964, pp.80-82.

13 - FREYCON F., FREYCON M.T.
Silver's Syndrome.
Pediatric - 18 - 1963, pp.471-472.

14 - GERLOCZY F., PAP K.
Contribution à l'étude de l'hémihypertrophie (à propos de dix observations d'hémihypertrophie vraie).
Acta Med. Acad. Sci. Hung. 1960, XV (1/4) - p.145-174.

15 - GIUNTINI R., CABRAS G.
Rilievi eziopato-genetici su di un caso di nanismo intra-uterino. Sindrome di Russell.
Minerva ortop. 1962, 13, 20.

16 - GREULICH W.W., PYLE S.I.
Radiographic Atlas of skeletal Development of the hand and wrist.
2th.Edition, Standford University Press, Standord U.S.A. 1955.

17 - JOB J.C., ROSSIER A., de GRANPREY
Le syndrome de Rubinstein et Taybi.
Ann. Pédiat. (Paris) 1964, 40, 646.

18 - LELONG M., CANLORBE P., MATHIEU, BERKMANN, DROUET
Un cas d'hémihypertrophie congénitale avec anomalies du développement osseux.
Séance du 21-2-1956, Arch. Fr.Pédiat. 1956-15 - pp.301-303.

19 - LELONG M., JOSEPH R., CANLORBE P., SCHOLLER R.
Une nouvelle méthode de représentation graphique de la croissance.
Presse Méd. 1954, 33, 701.

20 - MARIE J., LEVEQUE B., HESSE J.C.
Nanisme avec surdi-mutité et rétinite pigmentaire (Syndrome de Cockayne).
Arch. Franç. de Pédiatrie, 1958, 15, 1101; Ann. Pédiat. (Paris) 1958, 34, 500.

21 - MAROTEAUX P.
Le diagnostic des nanismes chez le nouveau-né.
Méd.Infant. 69, 6, 1962, p.387-392.

22 - NARBOUTON R., MICHELIN J.M., ALISON F., ROSSIER A.
Les enfants nés à terme ou près du terme et de petit poids de naissance.
Ann. Péd. Sem. Hôp. 1961, 37, 21/4: 1261-1264.

23 - REISTER H.C., SCHERZ R.G.
Silver syndrome: a report of two cases and a review of the literature.
Amer.J.Dis.Childh.107-avril 1964,p.410-416.

24 - ROGET J., BEAUDOING A., GUILHOT J.
Séance du 14 novembre 1954. Un cas d'hémihypertrophie congénitale avec aspect anormal des citernes de la base du crâne.
Pédiatrie 1955 - 10 (2) p.195-197.

25 - ROSSIER A., JOB J.C.
Etude sur les nanismes constitutionnels. I. Le Nanisme congénital : syndrome de Russell, syndrome de Silver.
Ann. Pédiat. 11 - 2 décembre 1964, pp. 646-650.

26 - ROSSIER A.
Les nanismes congénitaux.
Médecine infantile, 1963, 70, 17-22.

27 - ROSSIER A.
Nanisme "intra-utérin" avec dysostose cranio-facio-mandibulaire (Type Russell).
Arch. Fr. Pédiat. 19 (5) - 1962, pp. 561-579.

28 - ROSSIER A., CALDERA R. et BADOUAL J.
Le syndrome de Pierre Robin chez le nouveau-né.
Arch. Franç. Pédiat., 1961, XVIII, 4, 484-500.

29 - ROSSIER A., LARNAUDIE L.
Les enfants nés à terme ou au voisinage du terme et de poids très petit à la naissance.
Ve Journées d'études et d'information sur le nouveau-né, le prématuré et le nourrisson.
Ecole de Puériculture, Paris, 1954.

30 - ROYER P., FREZAL J., HAMBURGER J., NETTER A., PEQUIGNOT H.
Comment traiter les retards de croissance ? Confrontations thérapeutiques de l'Hôp.Necker.Presse Méd.72,37,1964.

31 - ROYER P., de GENNES J.L.
Les insuffisances et retards de croissance d'origine neuro-hypophysaire. Rapport à la VIIe Réunion des Endocrinologistes de langue française. Bruxelles 24-26 juin 1961 - in : "Les facteurs hormonaux de croissance", Edition Doin et Masson, Paris, 1961, pp. 57-82.

32 - RUBINSTEIN J.H., TAYBI H.
Broad thumbs and toes and facial abnormalities. A possible mental retardation syndrome
Am. J. Dis. Child. 1963, 105, 588.

33 - RUSSELL A.
A syndrome of intra-uterine dwarfism recognizable at birth with craniofacial dysostosis, disproportionately short arms, and other anomalies (5 ex.)
Proc. Roy. Soc. Med. 47-1954 -
p. 1040-1044.

34 - SEMPE M., TUTIN C., MASSE N.P.
La croissance de l'enfant de 0 à 7 ans.
Arch. Fr. Pediat. 1964, XXI, 111.

35 - SILVER H.K.
Asymmetry, short stature and variations in sexual development. A syndrome of congenital malformations.
Amer. J. Dis. Child. 107 - mai 1964 -
p.495-515.

36 - SILVER H.K.
Congenital Asymmetry, short stature and elevated urinary gonadotropins.
A.M.A.J. Dis. Child. 97 - juin 1959,
pp. 768-773.

37 - SILVER H.K., GRUSKAY F.L.
Syndrome of congenital hemihypertrophy and elevated urinary gonadotropins.
A.M.A.J.Dis.Child.93 - mai 1957,p.559-562.

38 - SILVER H.K., KIYASU W., GEORGE J., DEAMER W.C.
Syndrome of congenital hemihypertrophy shortness of stature, and elevated urinary gonadotropins.
Pediatrics - 12 - 1953 - p.368-376.

39 - SILVER H.K.
Syndrome of ovarian agenesis (congenitally aplastic ovaries). Short stature, multiple congenital abnormalities and High urinary gonadotropins in a two year, eight month old female.
Pediatrics 1951 - 8 - p.368-379.

40 - SIZONENKO P.C.
Contribution à l'étude des nanismes essentiels (intra-utérins et constitutionnels). Données cliniques, évolutives et biologiques récentes.
Thèse de Médecine Paris 1965.

41 - SMITH D.W., LEMLI L., OPITZ J.M.
A newly recognized syndrome of multiple congenital anomalies.
J. Ped. 1964, 64, 210.

42 - STOOL S., COHEN P.
Silver's syndrome. Syndrome of congenital asymmetry, short stature and altered pattern of sexual development.
Amer. J. Dis. Child. 105 - février 1963, p.199-203.

43 - SZALAY G.C.
Intra uterine growth retardation versus Silver's syndrome.
J. Pediatrics - 64 (2) - février 1964, p.234-240.

44 - SZALAY G.C.
Pseudohydrocephalus in dwarfism.
J. Pediat. 1963, 63, 622.

45 - WARKANY I., MONROE B.B., SUTHERLAND B.S.
Intra uterine growth retardation.
Am. J. Dis. Child. 1961, 102, 249.

46 - WILKINS L.
Maladie des glandes endocrines de l'enfance et de l'adolescence.
2e édition, Maloine, Editeurs, Paris, 1959.

-:-

SERMENT

-:-

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque !

-:-